

# AUTOREGULASI SEREBRAL PADA CEDERA KEPALA

Ni Made Ayu Apsari Dewi

Bagian/SMF Ilmu Kedokteran Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

## ABSTRAK

Bentuk khas dari sirkulasi serebral yaitu aliran darah serebral secara dinamik disesuaikan untuk melindungi aliran darah otak dari perubahan tekanan perfusi. Aliran darah cenderung tetap konstan pada kisaran tekanan darah sistemik (autoregulasi serebral). Kedua mekanisme lokal dan kontrol autonomik neural berperan pada autoregulasi serebral. Peningkatan dan penurunan tekanan arterial  $\text{CO}_2$  ( $\text{P}_a\text{CO}_2$ ) akan meningkatkan dan menurunkan aliran tekanan darah serebral dengan vasodilatasi dan vasokonstriksi serebral yang tidak bergantung pada autoregulasi serebral (reaktivitas  $\text{CO}_2$  serebral). Setelah cedera kepala, autoregulasi aliran darah serebral mengalami gangguan kebanyakan pasien. Pada pasien dengan cedera kepala berat terjadi gangguan reaktivitas  $\text{CO}_2$  pada stage awal trauma.

*Kata kunci: autoregulasi; reaktivitas  $\text{CO}_2$ ; cedera kepala; patofisiologi*

# CEREBRAL AUTOREGULATION IN HEAD INJURY

## ABSTRACT

A characteristic feature of the cerebral circulation is that the cerebral blood flow is dynamically adjusted to protect brain blood from changes in perfusion pressure. Cerebral blood flow tends to remain constant over a range of systemic blood pressures (cerebral auto regulation). Increases and decreases of the arterial  $\text{CO}_2$  tension ( $\text{P}_a\text{CO}_2$ ) will increase and decrease cerebral blood flow by cerebral vasodilatation and vasoconstriction, independent of cerebral auto regulation ( $\text{CO}_2$  reactivity of the brain). After brain injury, cerebral flow auto regulation gets impaired in most patients. In patient with severe traumatic brain injury, impaired  $\text{CO}_2$  reactivity occurred in early stage trauma.

*Key word: auto regulation;  $\text{CO}_2$  reactivity; head injury; pat physiology*

## **Pendahuluan**

Gambaran khusus sirkulasi serebral yaitu aliran darah serebri secara dinamis berubah untuk memproteksi aliran darah otak dari perubahan tekanan perfusi.<sup>1</sup> Aliran darah serebral cenderung untuk tetap konstan dalam kisaran tertentu dari tekanan darah serebral. Hal ini dinamakan autoregulasi serebral. Kedua mekanisme lokal dan kontrol neural autonomik berperan dalam autoregulasi serebral. Peningkatan dan penurunan tekanan CO<sub>2</sub> arterial (PaCO<sub>2</sub>) akan meningkatkan dan menurunkan tekanan darah serebral dengan cara vasodilatasi dan vasokonstriksi serebral. Fenomena ini dinamakan reaktivitas CO<sub>2</sub> pada otak. Batasan kisaran tekanan darah dimana autoregulasi serebral bekerja dimodifikasi oleh PaCO<sub>2</sub> dan reaktivitas CO<sub>2</sub> pada otak bisa mengganggu autoregulasi serebral.

Autoregulasi merupakan hasil dari karakter intrinsik otot sel polos vaskuler pada otak.<sup>2</sup> Faktor lain berinteraksi dengan tekanan untuk menentukan derajat kontraksi sel otot polos. Jalur umum melibatkan konduktansi kalium membran plasma, potensial membran sel otot polos, dan konsentrasi sitoplasmik kalsium. Mekanisme molekular terlalu kompleks untuk memberikan prediksi kuantitatif.

Cedera kepala masih menunjukkan penyebab awal morbiditas dan mortalitas individu dibawah umur 45 tahun di dunia.<sup>4</sup> Cedera kepala menggabungkan stress mekanik pada jaringan otak dengan ketidakseimbangan antara aliran darah otak (cerebral blood flow/CBF) dan metabolisme, eksitotoksisitas, pembentukan edema, dan proses inflamasi dan apoptosis. Pengertian terhadap kaskade injuri multidimensional memberikan pilihan terapeutik termasuk manajemen tekanan perfusi serebral, ventilasi mekanikal (hiper-), terapi kinetik untuk memperbaiki oksigenisasi dan mengurangi tekanan intrakranial, dan

intervensi farmakologi untuk mengurangi eksitotoksisitas. Patofisiologi individual yang tidak bisa diprediksi memerlukan monitoring otak yang cedera untuk memberikan terapi sesuai dengan status spesifik pasien.

### **Regulasi aliran darah serebral**

Sistem saraf pusat jika dihitung merupakan 2% dari total berat badan (rata-rata berat otak 1300 sampai 1500 gram) memiliki kebutuhan energi yang tinggi.<sup>3</sup> Konsumsi oksigen serebral yaitu 3,5 mL per 100g/mnt yang mana merupakan 20% dari konsumsi total oksigen tubuh. Pada kondisi yang normal, aliran darah serebral dijaga pada kisaran aliran yang konstan yaitu 50 mL sampai 60 mL per 100g/mnt dengan 50 mL oksigen telah diekstraksi setiap menit dari 700 sampai 800 mL darah. Nilai ekstraksi oksigen tinggi dan perbedaan rata-rata O<sub>2</sub> arteriovenose untuk sistem saraf pusat yaitu 6,3 mL per 100 mL darah. Aliran darah serebral bergantung pada perbedaan tekanan antara arterial dan vena sirkulasi serebral dan secara terbalik proporsional terhadap resistensi vaskular serebral. Tekanan vena pada kapiler darah tidak bisa diukur dan tekanan intrakranial (intracranial pressure/ICP) sangat dekat dengan tekanan vena, diukur untuk memperkirakan tekanan perfusi serebral (cerebral perfusion pressure/CPP). CPP dihitung sebagai perbedaan antara tekanan arteri rata-rata (mean arterial pressure/MAP) dan ICP.

Nilai ICP normal pada orang dewasa yaitu <10 mmHg dan peningkatan ambang batas 20 mmHg biasanya diterima untuk memulai terapi aktif.<sup>3</sup> Nilai CPP 60 mmHg umumnya diterima sebagai nilai minimal yang diperlukan untuk perfusi serebral yang adekuat. Dua konsep yang penting yaitu:

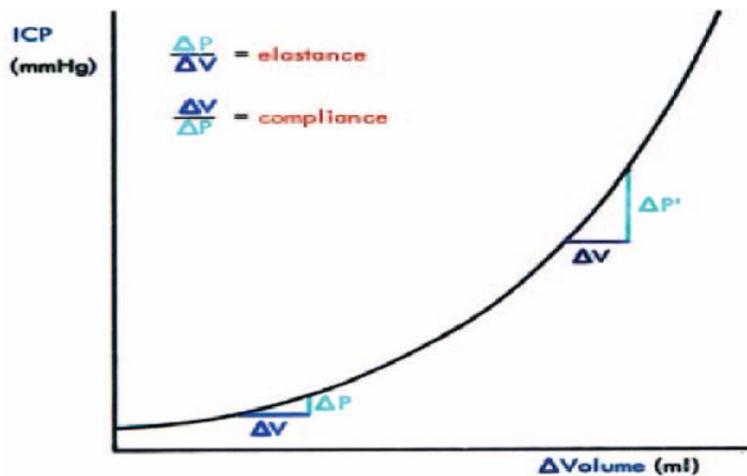
1. Doktrin Monro-Kelle

## 2. Kurva volume-pressure

Doktrin Monro-Kelle menyatakan bahwa volume total isi intrakranial (jaringan otak, darah, dan cairan serebrospinal (CSF) tetap konstan selama ditampung oleh kompartmen yang rigid (skull), sebagai berikut:<sup>3</sup>

$$V_C = V_{\text{otak}} + V_{\text{darah}} + V_{\text{CSF}}$$

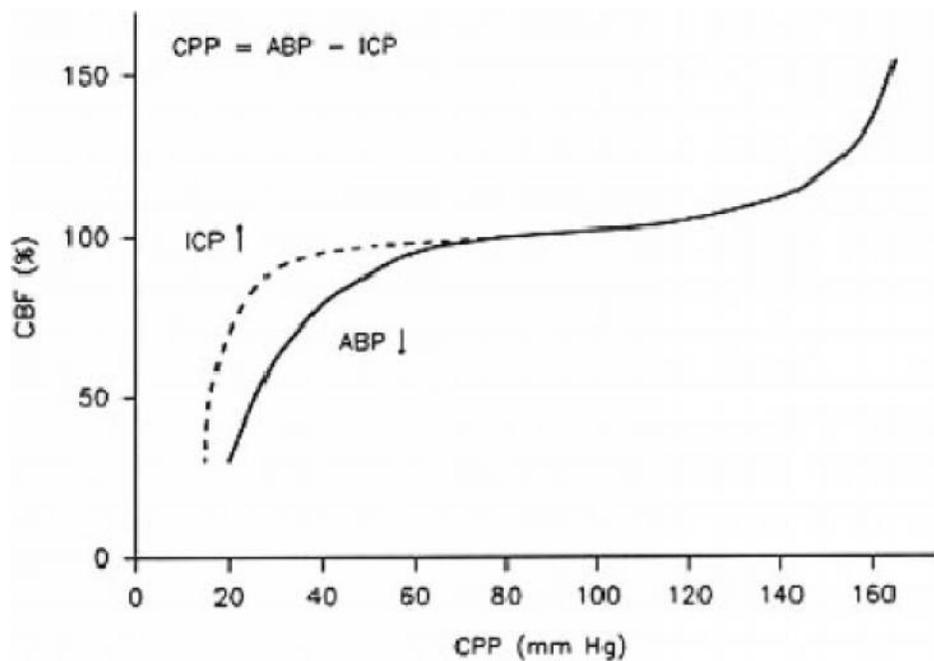
Dengan peningkatan volume dari salah satu bagian bisa memulai kompensasi dengan penggantian salah satu dari komponen yang lain.<sup>3</sup> Vena serebral bisa dikonstriksikan, mengakibatkan penurunan volume darah otak, dan volume CSF bisa menurun karena kombinasi dari peningkatan resorpsi dan pengaliran CSF ke bagian spinal. Dengan adanya peningkatan volume, mekanisme kompensasi dimunculkan, sehingga peningkatan lebih lanjut pada volume menghasilkan peningkatan tajam ICP, memulai gambaran kurva volume-pressure.



Gambar 1. Kurva Volume-pressure<sup>3</sup>

Kebutuhan metabolik yang tinggi dari otak dengan kombinasi persediaan substrat yang terbatas mengharuskan untuk menjaga level CBF dalam batas yang normal.<sup>3</sup> Dalam

keadaan fisiologis, hal ini dipengaruhi lewat sebuah mekanisme yang dinamakan autoregulasi. CBF meningkat dengan vasodilatasi dan menurun dengan konstriksi arteriol serebral dinamakan *cerebral resistance vessels*. Pembuluh darah berespon pada perubahan tekanan darah sistemik (autoregulasi tekanan), viskositas darah (autoregulasi viskositas), dan kebutuhan metabolik yang menjaga level CBF dalam batas yang tepat untuk memenuhi kebutuhan metabolik. Autoregulasi tekanan ditunjukkan pada gambar.



Gambar 2. Kurva autoregulasi CBF dan CPP normal<sup>3</sup>

Reaktivitas  $\text{CO}_2$  merujuk pada respon pembuluh darah serebral dan akibat CBF terhadap perubahan  $\text{PCO}_2$ .<sup>3</sup> Peningkatan tekanan  $\text{CO}_2$  merilekskan arteri serebral in vitro. In vivo, perubahan perivaskuler  $\text{PaCO}_2$  atau pH yang sangat terlokalisir bisa merubah diameter vaskuler, mengindikasikan bahwa elemen vaskuler bertanggung jawab untuk mempengaruhi perubahan pada diameter pembuluh darah. Kedua sel vaskuler (endotelium dan sel otot polos) dan sel ekstrasvaskuler (sel nervus perivaskuler, neuron, dan glia)

mungkin juga terlibat. Pada situasi klinis, perubahan CBF kira-kira 3% untuk setiap milimeter perubahan raksa pada PaCO<sub>2</sub> diatas kisaran 20 sampai 60 mmHg yang secara klinis penting pada pasien dengan trauma cedera kepala. Hipoventilasi yang menghasilkan hiperkarbia menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan aliran darah serebral, sedangkan hiperventilasi menghasilkan vasokonstriksi dan menurunkan aliran darah serebral.

### **Reaksi arteri terhadap tekanan (autoregulasi)**

Sel otot polos dinding arteri berkontraksi terhadap respon peningkatan tekanan intravaskuler pada segmen arterial lokal pada derajat lebih dari yang bisa kompensasi peregangan pasif dinding pembuluh darah.<sup>2</sup> Hasil keuntungannya adalah arteri berkonstriksi pada tekanan yang lebih tinggi dan berdilatasi pada tekanan yang lebih rendah pada proses yang dinamakan autoregulasi.

Tekanan memicu peningkatan membran potensial sel otot polos yang kemungkinan terjadi karena modifikasi aktivitas channel sensitif ATP dan Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> *activated potassium* pada membran plasma.<sup>2</sup> Ambang kebocoran kalium dari sel ke ruang ekstraseluler diatur oleh konduktansi kalium membran plasma dan merupakan penentu utama membran potensial istirahat. Mekanisme pasti coupling mekanokimia tidak diketahui pasti. Potensial membran mengatur konsentrasi intraseluler Ca<sup>2+</sup> lewat efek channel voltage-gated Ca<sup>2+</sup>. Konsentrasi intraseluler Ca<sup>2+</sup> merupakan pengatur utama tonus sel otot polos dengan fosforilasi *regulatory light chains of myosin* yang dimediasi oleh Ca<sup>2+</sup>/*calmodulin myosin light chain kinase* dengan interaksi subsekuen dari aktin dan miosin. Kejadian ini tidak bergantung pada endotelium dan konstriksi arterial dalam respon pada tekanan luminal merupakan reflek myogenik intrinsik.

Arteri yang diisolasi bisa menunjukkan fluktuasi spontan pada potensial membran sel otot polos dan tonus (vasomotion) yang mungkin bisa berhubungan dengan konsentrasi sel ke sel.<sup>2</sup> Karena sel endotelial berorientasi secara longitudinal pada axis pembuluh darah dan sel otot polos tersusun secara sirkuler, salah satu hipotesa yang menarik bahwa sel endotel bisa berkoordinasi dengan tonus banyak sel otot polos dan sehingga derajat kontraksi melebihi sebuah segmen arterial. Mekanisme seperti ini memiliki respon waktu mereka sendiri dan mungkin menjelaskan fluktuasi spontan.

### **Perbedaan organ tertentu dalam respon arterial terhadap tekanan**

Sinyal  $\text{Ca}^{2+}$  dimodulasi dengan banyak cara.<sup>2</sup> Fosfolipase dan protein kinase C dilibatkan dalam proses ini.<sup>2</sup> Arterial otot skeletal berbeda dengan pembuluh darah serebral pada beberapa aspek penting. Pertama, pengaturan membran potensial yang berhubungan dengan tekanan diatur lebih rendah. Kedua, terdapatnya sumber alternatif kalsium intraseluler dan modulasi yang berbeda pada *channel calcium dependent potassium*. Hal ini dan sumber aktivitas channel kalium memodifikasi membran potensial sel otot polos dan mungkin menjelaskan perbedaan respon arterial terhadap tekanan darah pada jaringan vaskuler yang berbeda, dengan demikian berperan pada distribusi aliran beberapa organ.

### **Interaksi autoregulasi dan vasodilatasi hipoksia**

Tonus otot polos arterial dipengaruhi oleh banyak faktor yaitu konduktansi kalium, potensial membran, konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler, dan tonus otot polos membantu

penentuan level insiden resistensi vaskuler.<sup>2</sup> Salah satu vasodilator yang kuat yaitu hipoksia.

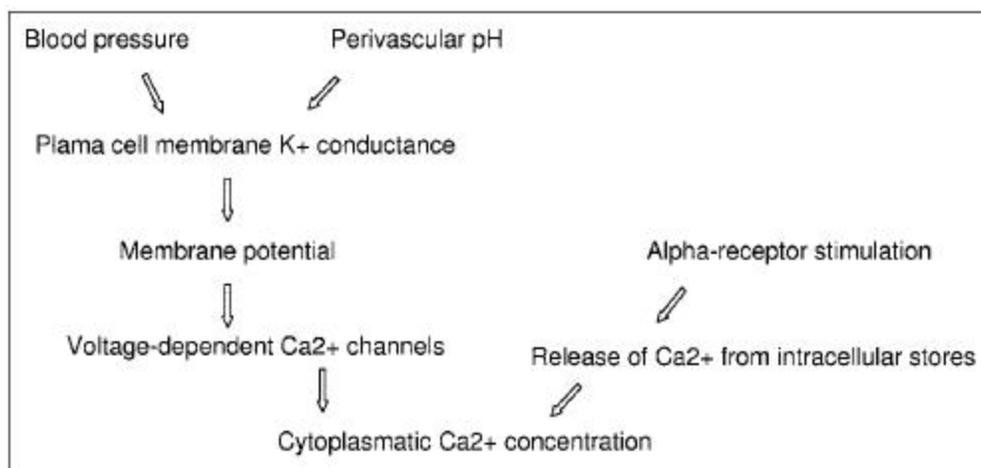
Reaktivitas O<sub>2</sub> bergantung pada sejumlah mekanisme.<sup>2</sup> Vasodilatasi hipoksia mungkin bisa sangat penting untuk pertahanan, bahwa beberapa sistem paralel telah berkembang untuk mengurangi resiko kegagalan. Reaktivitas O<sub>2</sub> bergantung pada bagian endotelium yang intak dan produksi nitrit oksida (NO). NO bekerja lewat sistem sinyal intraseller cyclic guanine monophosphate (cGAMP) dan efek vasodilator setidaknya karena bisa membuka penuh channel calcium activated potassium dan ATP-sensitive potassium.

Hipoksia juga mengakibatkan laktasidosis jaringan.<sup>2</sup> penurunan pH merupakan poin interaksi antara reaktivitas O<sub>2</sub> dan reaktivitas CO<sub>2</sub>. Hipoksia juga memiliki efek langsung dengan selektif membuka *Ca<sup>2+</sup>-activated potassium channel* dan *channel ATP-sensitive potassium* pada membran sel.

Semua mekanisme ini menghubungkan hipoksia terhadap hiperpolarisasi sel otot polos sehingga terjadi vasodilatasi.<sup>2</sup> Efek ini sama tanpa memperhatikan tekanan intravaskular. Pada batasan lebih rendah dari tekanan arterial, penurunan membran potensial hanya mengawali untuk dilatasi arteria minimal lebih lanjut karena membran potensial/hubungan tonus muskuler diluar *steep part*. Pada prakteknya, hal ini berarti pada keadaan tekanan perfusi yang rendah, jalur dilator mungkin sudah hampir secara maksimal diaktivasi. Sehingga, kadar oksigen yang rendah mungkin tidak bisa dikompensasi secara tepat dengan meningkatkan aliran darah (mengurangi hiperemia reaktif) ketika tekanan darah juga rendah. Hasilnya yaitu jaringan hipoksik iskemia.

## Interaksi autoregulasi dan $PCO_2$

Arteri dan arteriol berkonstriksi dengan hipokapnia dan berdilatasi dengan hiperkapnia.<sup>2</sup> Bagian prinsipal dari reaksi ini dimediasi melalui konsentrasi hidrogen (pH). Perivaskuler pH memiliki efek langsung terhadap membran potensial sel otot polos arteri karena konsentrasi ekstraseluler hidrogen merupakan penentu primer konduktansi kalium membran plasma sel otot polos.



Gambar 3. Skema sederhana regulasi tonus otot polos vaskuler oleh konsentrasi intraseluler  $Ca^{2+}$ .<sup>3</sup>

Lebih lanjut, peningkatan konsentrasi ion hidrogen ekstraseluler (sampai derajat yang lebih rendah dari intraseluler) mengurangi konduktansi *channel voltage-dependent  $Ca^{2+}$* .<sup>2</sup> Sehingga, konsentrasi intraseluler  $Ca^{2+}$  dan konsentrasi sel otot polos dikurangi.

Perubahan pada  $PCO_2$  memiliki efek yang lebih pada aliran darah serebral (CBF) daripada aliran darah pada organ lain karena adanya *brain blood barrier* yang terdapat endotelium.<sup>2</sup> Endotel dari pembuluh darah intrakranial memiliki ikatan yang kuat dan tidak mengijinkan  $HCO^{3+}$  untuk lewat dengan bebas. Difusi terbatas dari  $HCO^{3+}$  memberikan arti bahwa hiperkapnia menurunkan pH pada ruang perivaskuler di otak lebih daripada yang di

darah dimana buffering lebih efektif karena adanya hemoglobin. Perbedaan ini berlangsung sampai konsentrasi  $\text{HCO}_3^{3+}$  seimbang selama beberapa jam kemudian.

### **Patofisiologi aliran darah cerebral pada trauma cedera kepala**

Cedera kepala masih menunjukkan penyebab awal morbiditas dan mortalitas individu dibawah umur 45 tahun di dunia.<sup>4</sup> Mekanisme prinsipal cedera kepala diklasifikasikan sebagai (a) kerusakan otak fokal karena tipe cedera kontak yang menyebabkan terjadinya kontusio, laserasi, dan perdarahan intrakranial atau (b) kerusakan otak difus karena tipe cedera akselerasi/deselerasi yang menghasilkan cedera axonal difus atau pembengkakan otak. Hasil dari cedera kepala ditentukan oleh dua mekanisme/stage substansial yang berbeda: (a) *primary insult* (kerusakan primer, kerusakan mekanikal) yang terjadi saat waktu terbentur, (b) *secondary insult* (kerusakan sekunder, *delayed non-mechanical damage*) menunjukkan proses patologi berturutan yang dimulai saat waktu cedera dengan presentasi klinis yang ditunda. Iskemia serebral dan hipertensi intrakranial merujuk pada *secondary insult*.

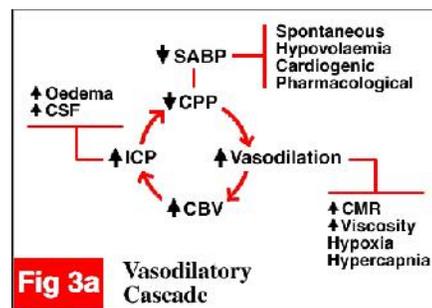
Aliran darah otak dijaga dalam level yang konstan pada otak normal saat fluktuasi biasa pada tekanan darah dengan proses autoregulasi.<sup>5</sup> Normalnya autoregulasi menjaga aliran darah konstan antara tekanan arteri rata-rata (MAP) 50mmHg dan 150 mmHg. Namun, pada otak yang iskemik atau mengalami trauma, atau sedang mendapat agen vasodilator (agen vofil dan sodium nitropruside) aliran darah otak CBF bisa bergantung pada tekanan darah. Defek autoregulasi aliran darah serebral bisa muncul segera setelah trauma atau mungkin bisa berkembang selama waktu, dan hal ini menjadi transien atau persisten dalam

keadaan yang *irrespective* adanya kerusakan ringan, sedang, atau parah.<sup>4</sup> Sehingga tekanan arteri meningkat lalu CBF akan meningkat menyebabkan peningkatan volume otak.<sup>5</sup> Sama seperti jika tekanan turun, CBF juga akan turun mengurangi tekanan intrakranial, tapi juga memicu pengurangan tak terkontrol CBF.

Autoregulasi serebrovaskular dan reaktivitas CO<sub>2</sub> merupakan mekanisme penting untuk menyediakan aliran darah serebral yang cukup setiap saat. Demikian juga, kedua pola tersebut merupakan dasar manajemen tekanan perfusi serebral dan tekanan intrakranial dan gangguan mekanisme regulator mencerminkan peningkatan resiko kerusakan otak sekunder. Setelah terjadi trauma cedera kepala, autoregulasi aliran darah serebri mengalami gangguan atau tidak ada pada kebanyakan pasien. Keadaan sementara pada patologi ini tidak sejalan dengan keparahan cedera untuk menghasilkan kegagalan autoregulasi. Defek autoregulasi bisa muncul segera setelah trauma atau bisa berkembang seiring perjalanan waktu, dan menjadinyata atau persisten pada bentuknya tidak selaras dengan kerusakan ringan, sedang, atauberat. autoregulasi vasokonstriksi juga sepertinya lebih resisten dibandingkan dengan autoregulasi vasodilatasi yang mengindikasikan pasien lebih sensitif pada kerusakan rendah daripada tekanan perfusi serebral tinggi.<sup>4</sup>

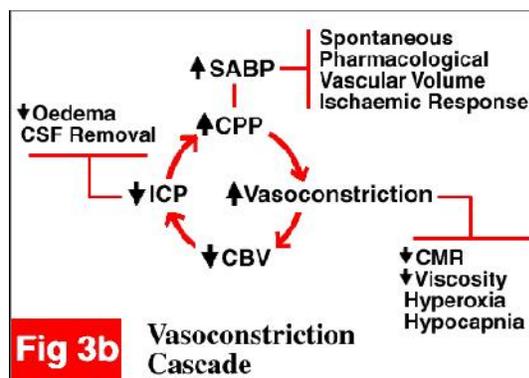
Dibandingkan dengan autoregulasi aliran darah serebral, reaktivitas CO<sub>2</sub> serebrovaskular terlihat memiliki fenomena lebih kuat. Pada pasien yang mengalami cedera otak parah dan prognosis buruk, terjadi gangguan reaktivitas CO<sub>2</sub> pada fase awal setelah trauma. sebaliknya reaktivitas CO<sub>2</sub> lebih utuh atau mungkin meningkat pada kebanyakan pasien yang menerima prinsip fisiologis sebagai target manajemen intrakranial pada status hiperemik.<sup>4</sup>

Banyak studi terbaru telah menunjukkan bahwa setelah terjadi trauma autoregulasi masih bisa berfungsi.<sup>5</sup> Pada situasi jika CPP turun dibawah nilai kritis 70 mmHg, pasien akan mengalami perfusi serebral yang tidak adekuat. Autoregulasi akan menyebabkan vasodilatasi serebral mengawali peningkatan volume otak. Hal ini sebaliknya akan meningkatkan tekanan intrakranial dan memicu lingkaran visius yang dijelaskan dengan kaskade vasodilatasi yang menghasilkan iskemia serebral.



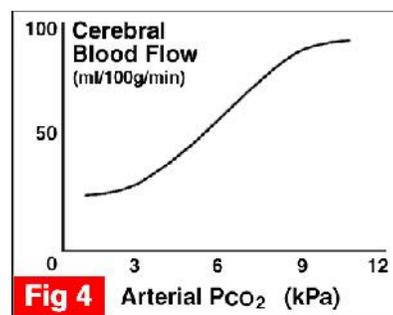
Gambar 4. Kaskade Vasodilatasi<sup>5</sup>

Proses ini hanya bisa dirusak dengan meningkatkan tekanan darah untuk menaikkan tekanan perfusi serebral, yang memicu kaskade vasokonstriksi.<sup>5</sup> Hal ini menjelaskan mengapa pemeliharaan tekanan darah arteri pada level yang adekuat dengan monitoring cermat dan koreksi yang cepat jika terjadi penurunan sangatlah penting.



Gambar 5. Kaskade vasokonstriksi<sup>5</sup>

Karbon dioksida menyebabkan vasodilatasi serebral.<sup>5</sup> Dibandingkan dengan autoregulasi serebral, reaktivitas CO<sub>2</sub> (konstriksi serebrovaskuler atau dilatasi pada respon terhadap hipo- atau hiperkapnia) kelihatannya merupakan kejadian yang lebih kuat.<sup>4</sup> Dengan terjadi peningkatan tekanan arterial CO<sub>2</sub>, CBF meningkat dan ketika terjadi pengurangan maka akan memicu vasokonstriksi.<sup>5</sup> Sehingga hiperventilasi bisa mengawali terjadinya pengurangan rata-rata tekanan intrakranial sekitar 50% dalam 2-30 menit. Ketika PaCO<sub>2</sub> kurang dari 25 mmHg (3,3kPa) tidak terdapat pengurangan lebih lanjut pada CBF. Akibatnya, tidak terdapat keuntungan untuk memicu hipokapnia lebih lanjut sebagaimana hanya akan menggeser kurva disosiasi lebih ke kiri, membuat oksigen kurang tersedia untuk jaringan.



Gambar 6. Kurva hubungan PCO<sub>2</sub> arterial dengan CBF<sup>5</sup>

Vasokonstriksi hipokapnia akut hanya akan berlangsung untuk waktu yang relatif singkat.<sup>5</sup> Sementara hipokapnia dipelihara, terjadi peningkatan gradual CBF pada nilai kontrol yang memicu terjadinya hiperemia serebral (over-perfusion) jika PaCO<sub>2</sub> dikembalikan secara cepat menjadi normal level. Ketika ventilasi jangka panjang diperlukan, hanya hipokapnia ringan (34-38 mmHg: 4,5-5,1 kPa) harus dipicu. Hasil yang

lebih buruk pernah dilaporkan pada pasien setelah cedera kepala pada bulan ketiga dan keenam yang telah dilakukan hiperventilasi pada level PaCO<sub>2</sub> rendah untuk periode yang lama.

### **Kesimpulan**

Autoregulasi serebral merupakan mekanisme dimana aliran darah serebral cenderung untuk tetap konstan dalam kisaran tertentu dari tekanan darah serebral. Kedua mekanisme lokal dan kontrol neural autonomik berperan dalam autoregulasi serebral. Reaktivitas CO<sub>2</sub> pada otak dimana terjadi peningkatan dan penurunan PaCO<sub>2</sub> arterial akan meningkatkan dan menurunkan tekanan darah serebral dengan cara vasodilatasi dan vasokonstriksi serebral, yang masing-masing tidak bergantung dengan autoregulasi serebral. Setelah cedera kepala, autoregulasi aliran darah serebral mengalami gangguan kebanyakan pasien. Pada pasien dengan cedera kepala berat terjadi gangguan reaktivitas CO<sub>2</sub> pada stage awal trauma.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lieshout, JJ, Wieling, W. Perfusion of the human brain: a matter of interactions. *J Physiol* 2003;551.2:402.
2. Greisen, G. Autoregulation of Cerebral Blood Flow. *NeoReviews* 2007;vol.8:e22-e31.
3. Stochett, N, et al. Hyperventilation in Head Injury. *CHEST* 2005;127:1812-25.
4. Werner, C, Engelhard, K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *BJA* 2007;99: p.6-10.
5. Walters, FJM. Intracranial Pressure and Cerebral Blood Flow. [www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/u08/u08\\_013.htm](http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/u08/u08_013.htm) didownload tanggal 7 November 2011.